

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N^o

1222

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean BARBEZIEUX

Né le 20 juin 1914, à Paris

LE SOUFRE

DANS

L'INSUFFISANCE SURRÉNALE

TRAITEMENT

PAR LE MÉTHYL-PROPYL-THIOPHÈNE

SULFONATE DE SOUDE

Président : M. LOEPER, Professeur.

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1939

1521

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean BARBEZIEUX

Né le 20 juin 1914, à Paris

LE SOUFRE

DANS

L'INSUFFISANCE SURRÉNALE

TRAITEMENT

PAR LE MÉTHYL-PROPYL-THIOPHÈNE

SULFONATE DE SOUDE

Président : M. LOEPER, Professeur.

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1939

DOYEN... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE. Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY. Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.). Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). Hydrologie.
 BOULIN. Pathologie médicale.
 BULLIARD. Histologie.
 CATHALA. Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE. Pathologie médicale.
 DOGNON. Physique.
 FEY. Urologie.
 FUNCK. Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD. Parasitologie.
 GASTINEL. Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET. Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD. Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN. Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN. Anatomie pathologique.
 JOANNON. Hygiène.

MM.

LACOMME. Obstétrique.
 LANTUEJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LAVIER. Parasitologie.
 LELONG. Pathologie médicale.
 LEMAIRE. Pathologie expérimentale.
 LEVEUF. Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÉNÉGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU. Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN. Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES. Obstétrique.
 RENARD. Ophthalmologie.
 RICHET. Physiologie.
 SÈNEQUE. Pathologie chirurgicale.
 TURPIN. Pathologie médicale.
 VIGNES. Obstétrique.
 WILMOTH. Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE. Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET. Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.
 GUÉNIOT. Obstétrique.
 HEITZ-BOYER ... Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER. Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ. Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT (Pasteur).			
SÉZARY.			

MM.	
ÉCALLE.	Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FEMME

*Qui a été ma collaboratrice dévouée
dans nos communs travaux de médecine
et de laboratoire.*

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur de Clinique médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

A M. LE PROFESSEUR F. BEZANÇON

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine

A M. LE DOCTEUR A. BRÉCHOT

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

A M. LE DOCTEUR C. RICHET

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Beaujon (Clichy)

*Qui a bien voulu nous inspirer le sujet
de cette thèse.*

A M. LE DOCTEUR PERGOLA

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Assistant à l'Hôpital Beaujon (Clichy)

*Qui a bien voulu nous aider dans
l'étude des observations cliniques et dans
les recherches de Laboratoire faites au
Service.*

A M. LE DOCTEUR P. LOGEAIS

Ex-Chef de Laboratoire de l'Hôpital Laennec

*Qui a bien voulu mettre à notre disposition le Méthyl Propyl Thiophène Sulfonate
de Soude nécessaire aux expérimentations
dans le Service de M. le Professeur Richet.*

LE SOUFRE

DANS

L'INSUFFISANCE SURRÉNALE

Historique.

L'insuffisance surrénale est parmi les affections endocriniennes une des plus anciennement connues; en effet c'est au milieu du *xix^e* siècle qu'Addison décrivit la maladie qui porte son nom. Il attribua ce syndrome caractérisé par une abondante pigmentation de la peau et une asthénie profonde à des lésions des capsules surrénales. Un an après, en 1856, Hutchinson avait rassemblé un certain nombre d'observations. En 1866, Vaccoud résumait l'état des connaissances sur la question, puis Dieulafoy et Dressg isolèrent les formes frustes en particulier sans mélanodermie ; enfin, Sergent et Bernard, en des temps plus rapprochés, séparèrent les syndromes surrénaux addisoniens et non addisoniens.

Parallèlement, sur le plan expérimental, Brown Séquard, en 1856, montra que l'extirpation totale des glandes surrénales chez l'animal provoquait des troubles ayant une relation avec ceux de la maladie

d'Addison. Cette relation devint encore plus évidente après les travaux de E. Abelous et V. P. Langlois en 1892-1893. Ces derniers, opérant sur des grenouilles, montrèrent qu'après l'extirpation totale, la survie n'excède pas quarante-huit heures en été, et une douzaine de jours en hiver. En 1899, E. O. Hultgreen et C. A. Anderson, opérant sur le chat, notèrent, dès les premières heures qui suivent l'extirpation, de l'apathie, de la faiblesse musculaire s'aggravant progressivement ; puis survient de l'hypothermie ; à la parésie succède bientôt la paralysie et l'animal succombe lorsque cette dernière atteint les muscles respiratoires, environ une soixantaine d'heures après l'opération.

La preuve que les phénomènes dépendaient uniquement de la suppression des surrénales, fut fournie par les trois faits expérimentaux suivants :

1^o Langlois montra que, un dixième des glandes laissées en place, suffit pour assurer la survie.

2^o Le traumatisme opératoire est insuffisant pour causer la mort.

3^o En insérant, sous la peau des grenouilles décapulées, des fragments de glande prélevés sur d'autres grenouilles, on prolonge la survie.

Enfin, en 1924, B. A. Houssay et J. T. Lewis montrèrent, chez le chien, qu'en extirpant la glande entière d'un côté, et seulement la médullo-surrénale de l'autre, on obtenait de très longues survies, sans aucun trouble notable, et que c'est donc la pri-

vation bilatérale de la partie corticale de la glande qui provoque des troubles voisins de ceux de la maladie d'Addison.

A l'époque actuelle R. Rivoire résume ainsi la question :

« En dehors de quelques cas rares, d'insuffisance surrénale aiguë consécutive soit à une hémorragie bilatérale du cortex, soit à une infection aiguë (grippe, diphtérie, typhoïde), l'hypocortico-surrénalisme se résume à la maladie d'Addison.

« C'est à une insuffisance corticale chronique et progressive qu'est due, dans 70 % des cas environ, la destruction des glandes surrénales par un processus tuberculeux. »

C'est par l'étude détaillée de ce syndrome que nous commencerons avant de lui proposer une nouvelle thérapeutique.

L'insuffisance surrénale.

Syndrome clinique.

Survenant, en général, chez des sujets jeunes, la maladie d'Addison débute insidieusement, bien que, souvent elle admette une étiologie tuberculeuse, elle peut survenir chez des individus apparemment sains jusqu'alors.

Les signes de début sont variables ; ce sont, soit une asthénie croissante, soit des troubles digestifs accompagnés d'amaigrissement, soit, enfin, plus rarement, la pigmentation cutanée qui peut, du reste, être isolée. Cette symptomatologie fruste dure, en général, quelques mois, puis le malade voit les uns après les autres, se préciser ou apparaître, les quatre grands symptômes de la maladie d'Addison à la période d'état ; ce sont : l'asthénie, les troubles digestifs, l'hypotension artérielle, la pigmentation cutanée.

L'asthénie est toujours très marquée, le moindre mouvement épuise le malade qui s'efforce de rester au repos et même évite de parler.

« C'est surtout une disparition plus ou moins

complète de la résistance à la fatigue » (Abelous et Langlois). « C'est une myasthénie dont l'aggravation est progressive et devient extrême quand le syndrome est constitué. »

Tous les auteurs insistent sur l'importance de ce signe qui ne fait jamais défaut.

Les troubles digestifs consistent en une diminution plus ou moins marquée de l'appétit. Des vomissements surviennent par crises ; d'abord pituitaires, ensuite prandiaux. On note soit de la diarrhée, soit de la constipation ; parfois surviennent de violentes douleurs localisées pouvant faire penser à des affections abdominales.

Les troubles digestifs sont surtout marqués chez les enfants.

L'hypotension artérielle est également un signe très constant, la maxima et la minima sont toutes deux abaissées (Moore et Purington, 1900). Le pouls est petit, dépressible, instable, généralement rapide. Il reste souvent irrégulier, sauf dans les affections à marche rapide et dans la phase terminale où on note de l'arythmie.

On observe également une stase sanguine périphérique. Les extrémités sont plus ou moins cyanosées. On peut mettre en évidence le signe de la ligne blanche.

Le malade est en proie à des tendances syncopales, en particulier lorsqu'il passe de la position couchée à la position assise ou debout.

Malgré la constance de ce signe, Rivoire signale

qu'il fait parfois défaut et qu'il a eu l'occasion d'observer des « Addison typiques sans hypotension ».

La pigmentation cutanée. — Se remarque surtout aux parties découvertes, aux mains et à la face. La pigmentation normale du scrotum, de la face interne des cuisses, du pourtour des seins est fortement augmentée et, signe pathognomonique, les muqueuses ne sont pas épargnées ; on note des taches des lèvres, des joues, de la langue ; enfin, les cheveux voient parfois leur teinte se modifier pour devenir plus foncée.

Pour compléter ce tableau, notons que la température, si elle reste longtemps normale, finit par s'abaisser et l'hypothermie est de règle chez les addisoniens.

La radiographie des surrénales, si elle est pratiquée, montre dans 30 % des cas environ, des calcifications qui sont pathognomoniques. Lorsqu'elles manquent, on perçoit souvent une ombre des contours de la glande indiquant une décalcification de celle-ci. Ce n'est là qu'un signe de présomption.

Enfin, le métabolisme de base est abaissé chez les addisoniens par le ralentissement général des processus d'oxydation chez ces malades.

Ainsi constituée la maladie d'Addison va évoluer par poussées, des crises graves alternant avec des phases de rémission. Le moindre choc, la moindre fatigue, une petite intoxication suffisent à provoquer une crise aiguë. Ces malades sont très fragiles,

car leur résistance est considérablement diminuée.

Enfin, après plusieurs mois ou quelques années, abandonné à lui-même, le surrénalien se cachectise et finit par succomber, à moins que, plus précocement, soient survenus des accidents d'insuffisance surrénale entraînant la mort en quelques heures, quelques jours au plus.

Notons également qu'à tout moment la mort subite peut être observée.

Anatomie pathologique.

A l'autopsie des addisoniens on trouve des lésions pour la plupart d'origine tuberculeuse, soit qu'il s'agisse là d'une lésion primitive, soit qu'il s'agisse d'une lésion secondaire à une autre localisation.

Parmi les lésions bacillaires, on rencontre soit des tubercules isolés dans une glande bosselée hypertrophiée, sans adhérence ; soit une caséification de la glande tuméfiée adhérent alors aux organes voisins ; soit une transformation squirrheuse de la glande qui est alors méconnaissable, montrant à la coupe un tissu lardacé souvent creusé de cavités.

Parmi les variétés plus rares, citons l'abcès froid surrénal.

Dans tous ces cas, il est possible de mettre en évidence le bacille de Koch.

Les lésions d'origine non tuberculeuses sont surtout des lésions de surrénalite scléreuse dont l'ori-

gine est variable. D'après Cézary, la surrénalite scléreuse est aussi une lésion de tuberculose non folliculaire, mais une lésion ancienne. Des lésions de voisinage peuvent en être la cause (Sergent, Ribadeau-Dumas, Babonneix : Sympathique et glandes endocrines). Exceptionnellement, la syphilis peut être une cause d'insuffisance surrénale.

Le cancer ne peut être signalé que comme une cause d'exception, car il est rarement bilatéral.

Enfin, dans les maladies infectieuses ayant causé des insuffisances surrénales (syndromes dits non addisoniens), on a pu observer des lésions hémorragiques du tissu de la glande, des lésions vasculaires et leucocytaires, et enfin, parfois, des dégénérescences cellulaires (diphtérie, typhoïde).

Formes cliniques.

On a pu séparer, d'après la rapidité de l'évolution, des insuffisances surrénales lentes dont le type est la maladie d'Addison, et des insuffisances surrénales aiguës, ces dernières ayant été décelées pour la première fois en 1898 par Sergent et Bernard. Ces derniers rapportèrent l'observation d'un malade qui, entré à l'hôpital pour amygdalite, fut pris, brusquement, six jours après, de céphalées intenses, de vomissements, d'atroces douleurs abdominales et lombaires, et mourut la deuxième nuit, après le début de ces incidents.

Sergent et Bernard, étudiant l'insuffisance surrénale aiguë, séparèrent trois formes :

Une forme abdominale avec douleurs, vomissements, diarrhée ; état général très touché ; pouls petit, faible, rapide ; sueurs profuses ; hypothermie ; le tout se terminant par une crise de collapsus.

Une forme nerveuse appelée aussi encéphalopathie surrénale de Sergent avec des accidents, soit convulsifs ou comateux rapidement mortels, soit délirants (Laignel-Lavastine), soit pseudo-méningitiques (Sergent) avec raideur de la nuque, céphalée ; hyperesthésie cutanée, mais sans signe de Kernig et avec un liquide céphalo-rachidien normal.

Enfin, ils décrivent une forme se terminant par la mort subite, celle-ci pouvant être la première manifestation d'une insuffisance surrénale jusqu'alors latente.

Quant à la maladie d'Addison elle-même, on a pu lui décrire des formes frustes sans mélanodermie, des formes gastro-intestinales, des formes douloureuses, des formes asthéniques, une forme mélanodermique.

Enfin, il existe des syndromes surrénaux associés à la maladie de Basedow et au myxœdème en particulier.

Syndrome hématologique.

Il est caractérisé par une anémie précoce et constante, par la diminution du taux globulaire de l'hémoglobine, en outre Boinet a signalé la déglobuli-

nisation du sang et la présence, dans ce dernier, de pigments et de cristaux dérivés de l'hématoïdine.

Syndrome humoral.

Signalé en 1926 par Baumann et Kurland, il est caractérisé par les modifications suivantes :

a) Abaissement du taux du chlorure de sodium par élimination excessive de ce dernier à la fois par l'urine et par les selles. Il en résulte une acidose sanguine par diminution des bases et un abaissement de la réserve alcaline ainsi qu'une diminution de la masse sanguine (Peters et Van Styke).

b) Augmentation de la kaliémie signalée depuis plusieurs années chez le chien décapsulé (Hastings et Compère) et étudiée par Kendall également.

Rivoire a suggéré que la haute toxicité du potassium pourrait expliquer en partie le syndrome qui a d'ailleurs une analogie frappante avec lui de l'intoxication par le potassium.

c) Hypoglycémie avec augmentation de la tolérance aux glucides, en outre labilité spéciale des malades à l'insuline.

d) Élévation de l'azote non protéique du sang pouvant atteindre des chiffres très élevés à la période préagonique.

« Lorsque, chez un chien privé de ses surrénales et maintenu en bon état par des doses adéquates de

cortine et de chlorure de sodium on supprime soit la cortine, soit le sel, on détermine l'apparition de troubles qui constituent l'insuffisance surrénale. Parmi ces troubles, l'ascension de l'urée sanguine constitue un fait constant signalé dans tous les travaux consacrés à l'insuffisance surrénalienne» (Stahl, Kuhlmann, M^{lle} Urban, Soc. de Biol., 11 mars 1938).

Trois explications de cette ascension de l'urée ont été proposées :

- 1^o Dégradation exagérée des protides.
- 2^o Oligurie.
- 3^o Trouble du fonctionnement rénal.

Dans tous ces cas, expérimentalement, le trouble est réversible et disparaît si l'on administre de la cortine ou du chlorure de sodium.

e) Modification de la thiémie.

La thiémie subit de grosses modifications dans l'insuffisance surrénale. Nous insisterons particulièrement sur celles-ci, étant donné le but de cet ouvrage.

Le taux normal du soufre sanguin est de 7 à 8 cgr. par litre. Le rapport $\frac{\text{soufre oxydé}}{\text{soufre total}}$ de 80 %. Le terme soufre oxydé désignant ici, en réalité, le soufre des corps oxydoréducteurs, c'est-à-dire en pratique le soufre du glutathion.

Chez l'addisonien la thiémie augmente dans des proportions considérables. Lœper, Decourt et Garcin (*Presse méd.*, 25 sept. 1926) ont noté, dans trois

observations, les chiffres de 20, de 30 et de 23 cgr., c'est-à-dire environ de trois à quatre fois les chiffres normaux. Par contre, le taux sanguin du soufre oxydé était tombé dans des proportions importantes, ce qui fait que de 80 % le rapport $\frac{\text{soufre oxydé}}{\text{soufre total}}$ était tombé à 50 % et à 60 %.

Ils notèrent également chez leurs malades que l'excrétion du soufre était considérablement augmentée.

Binet et Weiler ont également remarqué la baisse du glutathion sanguin dans l'insuffisance surrénale.

Rivoire, enfin, signale, chez les addisoniens comme chez les animaux privés de surrénales, de l'hypoglutathionémie.

Le taux normal du glutathion dans le sang étant d'environ 200 mgr. par litre, nous avons pu nous-même constater, dans trois observations, qu'il était tombé à 0,074, à 0,056 et 0,062.

Nous allons voir qu'il y a une relation étroite entre la grosse chute de la glutathionémie et l'insuffisance surrénale en étudiant maintenant les relations du soufre avec la glande normale.

Soufre et glande surrénale normale.

Les fonctions de la glande surrénale sont multiples ; elle sécrète l'adrénaline, elle agit sur le tonus vasculaire, sur l'équilibre sympathique, elle a une fonction antitoxique, une fonction pigmentaire, mais elle a aussi une fonction soufrée.

« Les surrénales sont les magasins généraux du « soufre immédiatement utilisable, elles constituent « avec la peau, la principale réserve de ce corps sous « forme de soufre neutre et de pigments » (Loeper et Bory).

« La surrénale est, avec le foie, l'organe le plus « actif de la régulation soufrée, cette fonction est « intimement liée à la fonction pigmentaire » (Loeper, Decourt, Garcin, *Presse méd.*, 25 sept. 1926).

Normalement la surrénale fixe de $\frac{1}{8}$ à $\frac{1}{3}$ du soufre qui la traverse. Les dosages du soufre pratiqués dans le sang afférent et dans le sang efférent montrent que ce dernier est moins riche en soufre, mais, par contre, si l'on procède au dosage du glutathion, on constate qu'il est plus abondant dans la veine que dans l'artère.

La surrénale fixe donc le soufre, mais elle met en liberté du glutathion.

Léon Binet, Blanchetière, Arnaudet ont fait l'expérience suivante : ils perfusent la glande surrénale d'un chien avec 100 cm³ d'un liquide composé, d'une part, de 50 cm³ de sang citraté et, d'autre part, de 50 cm³ d'une solution renfermant, par litre, 1/100 de molécule-gramme d'acide glutamique et 1/200 de molécule-gramme de cystine, le mélange étant rendu isotonique par l'adjonction de 0 gr. 45 de chlorure de sodium pour les 50 cm³ utilisés.

Ils constatèrent :

1^o La perfusion de ce liquide dans le rein ne donne rien.

2^o Dans 12 expériences, la perfusion de ce liquide dans la glande a montré une augmentation du glutathion dans le sang efférent (par comparaison avec la glande témoin).

En outre, après l'expérience, ils enlèvent les deux surrénales et procèdent à un dosage du glutathion.

La glande perfusée contient 200 mgr. de plus que la glande témoin.

La glande surrénale fabrique donc du glutathion à partir de ses trois composants : cystine, acide glutamique et glycocolle.

Dès qu'il y a insuffisance surrénale, la production du glutathion se trouve diminuée et le soufre inemployé s'accumule dans le sang, provoquant la hausse de la thiémie, ainsi que dans la peau qui, déjà,

normalement, riche en soufre, voit cette richesse croître dans l'insuffisance surrénale et dans un article de la *Presse médicale* du 25 septembre 1926, Loeper, Decourt et Garcin font la déclaration suivante : « C'est par le soufre qu'elle laisse inutilisé que « l'insuffisance surrénale entraîne la pigmentation. »

Bien qu'expérimentalement on n'ait pas pu reproduire encore la mélanodermie par surrénalectomie, ou apport exagéré de soufre, il semble bien que ce dernier qui entre dans la composition des mélanimes pigments amino-soufrés est bien la cause par sa trop grande abondance dans le sang et surtout dans la peau de la mélanodermie.

Quant à la diminution de la glutathionémie, un bref rappel des propriétés du glutathion va nous montrer de quelle importance est la baisse de son taux sanguin dans l'insuffisance surrénale.

Il fut retrouvé en 1934-1936 par Binet et Weiler à partir d'un extrait trichloracétique de capsules surrénales. Son hydrolyse acide fournit trois acides aminés : acide glutamique ; cystine ; glycolle.

$$\begin{array}{ccccccc} \text{HO}^2\text{C} & & & & & & \text{CH}^2-\text{SH} \\ & \diagdown & & & & \diagup & \\ & \text{CH}-\text{CH}^2-\text{CH}^2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH} & & & & & \\ & \diagup & & & & \diagdown & \\ \text{H}^2\text{N} & & & & & & \text{CO}-\text{NH}-\text{CH}^2 \\ & & & & & & | \\ & & & & & & \text{CO}^2\text{H} \end{array}$$

« Nous sommes, jusqu'à nouvel ordre, obligés de désigner sous le nom de glutathion tout ce qui, dans la molécule vivante, donne la réaction du système réversible sulfhydryl disulfure » (Binet).

Loeper et Bory ont étudié les variations du taux du glutathion du sang, des organes ou des tissus dans différentes circonstances. Ils ont observé que :

1° La teneur en glutathion d'un organe donné, très variable d'un animal à l'autre, est très constante d'une partie à l'autre chez le même animal.

2° La quantité totale de glutathion diminue avec l'âge.

3° Le régime (inanition, alimentation exclusive de graisses protides, hydrates de carbone) n'amène aucune modification importante.

4° La contraction musculaire n'agit guère, sauf s'il y a tétanisation faradique pendant un certain temps.

5° Les variations du fonctionnement respiratoire influencent peu le glutathion des tissus, pas plus que l'asphyxie. Par contre ces phénomènes font varier le taux du glutathion sanguin qui, par exemple, double dans l'asphyxie.

6° Le taux du glutathion s'élève pendant la gravidité.

7° Les tissus cancéreux ont un taux de glutathion supérieur à celui des organes les plus riches.

Par conséquent, le taux du glutathion dans l'organisme semble très stable, régi par des lois fixes et n'augmentant que lorsqu'il y a hyperactivité tissulaire comme dans le cancer et la grossesse, ou diminution des produits oxydants et augmentation des produits oxydés comme dans l'asphyxie.

Le Professeur Léon Binet a résumé l'état actuel de nos connaissances sur le glutathion, en soulignant les points suivants :

a) Le glutathion est un corps oxydo-réducteur, agissant tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre ; il intervient dans les combustions de certaines protéines sulfhydrilées ; des lipides non saturés, de certains glucides.

b) Le glutathion active naturellement les enzymes.

c) Le glutathion intervient dans les processus de croissance en les activant comme l'ont démontré de nouvelles preuves obtenues avec la culture des végétaux.

d) Enfin le glutathion a un rôle antitoxique important.

La baisse importante de la glutathionémie chez l'addisonien joue donc un rôle énorme dans l'étiologie des troubles ressentis par le malade, en particulier dans son manque de résistance aux intoxications en général et à la fatigue en particulier.

Le surrénalien ne peut pas utiliser le soufre qui s'accumule dans son sang, dans sa peau et dont l'excrétion est, par ailleurs, augmentée.

Il s'agit là, semble-t-il, d'un véritable diabète soufre. La glande atrophiée ou dégénérescente étant incapable de remplir complètement sa tâche de génératrice de glutathion.

Nous avons pu constater, dans nos observations,

que si, par une thérapeutique appropriée on ramène vers la normale le taux du glutathion sanguin, on observe une tendance des autres constantes humérales à revenir à la normale ainsi qu'une amélioration clinique.

Pourquoi notre thérapeutique a-t-elle fait remonter la glutathionémie, malgré l'insuffisance de la glande surrénale, nous l'ignorons, mais nous pouvons supposer que la fabrication du glutathion à partir du thiophène semblant plus facile qu'à partir de tout autre composé soufré, l'apport de ce corps facilite la fonction de la glande en lui demandant moins de travail.

Mais, avant de décrire le traitement que nous avons employé, nous nous proposons d'abord de rappeler les méthodes thérapeutiques en usage à l'heure actuelle.

Traitement de l'insuffisance surrénale.

1^o Traitement opothérapique.

Ce traitement commence avec les travaux de Charrin et Langlois, en 1892, ces auteurs ont essayé d'injecter un extrait glycérimé de capsules surrénales de cheval (2 à 12 cm³ d'un extrait à 10 %) mais s'adressant à des malades cachectiques, ce traitement fut sans résultat. Dans deux autres cas relatés dans la thèse de MAHÉ, LANGLOIS obtint de meilleurs résultats (diminution de l'asthénie).

En résumé, grand nombre de résultats nuls, quelques améliorations, mais aucune guérison.

A l'heure actuelle, l'opothérapie surrénale se présente sous quatre formes :

a) La glande fraîche de veau ou de mouton, de préférence jeune. Elle peut se prescrire, fraîchement hâchée, à la dose de 2 à 5 gr.

Ce traitement a comme inconvénient le goût désagréable de la glande fraîche dont l'ingestion répugne le plus souvent au malade, et de plus il est difficile de se procurer des surrénales fraîches.

b) La poudre de glande desséchée. C'est un médi-

cament à action lente qui peut surtout servir de traitement d'entretien à la dose de 30 à 60 cgr. *pro die*. L'efficacité dépend également de la qualité de la poudre qui s'altère assez facilement. On y associe parfois l'adrénaline.

c) Extrait total injectable.

Ce sont des extraits aqueux ou glycélinés ; très actifs, convenant surtout aux cas aigus à la dose de 1 à 2 cm³ (10 cgr. de surrénale par cm³).

Souvent on associe cette thérapeutique à celle par la poudre, en alternant l'une et l'autre.

Les extraits injectables peuvent donner des signes d'intolérance : céphalée, glycosurie, vertiges, tremblements, présence d'albumine dans l'urine.

d) La découverte de l'hormone cortico-surrénale a fait faire de grands progrès au traitement de la maladie d'Addison.

Dans certains cas on observe de véritables résurrections d'Addisoniens en crise aiguë d'insuffisance surrénale.

Mais parfois on n'observe qu'une amélioration légère. La mélanodermie n'est presque jamais atténuée.

Puis, si l'on arrête le traitement, les récidives sont en général la règle après quelques semaines.

Enfin il faut signaler des malades qui se comportent au bout de quelque temps, comme s'ils devenaient « cortico-résistants » (Rivoire).

Le gros inconvénient de l'hormone cortico-surré-

nale est son prix de revient très élevé ainsi que « l'é-
« puisement de l'action favorable due à l'inconstance
« de la fabrication » (Rivoire).

2° Régime hypersalé.

Mis en pratique, pour la première fois par le Professeur Achard et par Rivoire en 1931.

Un Addisonien fut guéri par de fortes doses de chlorure de sodium *per os* et par l'injection de sérum salé-hypertonique.

Loeb, en 1932, vérifia cette action du chlorure de sodium dans l'insuffisance surrénale.

Ce traitement est peu coûteux. Le malade absorbe par jour, de 8 à 16 gr. de chlorure de sodium et, au besoin, on y adjoint 20 cm³ de sérum salé-hypertonique par voie endoveineuse (Rivoire).

Ce traitement donne d'excellents résultats, mais n'empêche pas toujours l'apparition des crises. C'est surtout, semble-t-il, un traitement de fond.

3° Régime sans potassium.

A la suite de la constatation des modifications de la kaliémie dans l'insuffisance surrénale, à la suite des travaux de Hastings et Compère et surtout de Kendall on a essayé de traiter la maladie d'Addison par un régime carencé en potassium. Les résultats semblent excellents. Malheureusement le potassium

existe dans beaucoup d'aliments et il est très compliqué d'appliquer ce régime.

4^o La cystéine.

Préconisée par Rivoire en 1931 à la dose de 20 cgr. de chlorhydrate de cystéine dans 20 cm³ d'eau stérilisée, par double chauffage à 60° mélangé au moment de l'emploi avec 20 cgr. de sérum salé à 10 % par voie intraveineuse ou encore en intramusculaire, solution neutralisée par du carbonate de soude.

Une injection par jour dans les crises graves ; comme cure d'entretien 20 cgr. tous les deux jours.

Rivoire n'a jamais observé ni accident, ni incident. Il signale avoir ainsi soigné trente Addisoniens dont trois seulement sont morts.

Il cite, en particulier, l'observation d'un Addisonien qu'il a traité durant trois ans, et qui menant une vie fatigante, n'a pas eu une seule crise. Ce malade n'a jamais reçu ni extrait cortical ni adrénaline.

Leobardy et Labesse signalent également d'excellents résultats dans trois cas de maladie d'Addison.

Enfin, Stevenin a obtenu également, par cette thérapeutique, de bons résultats dans plusieurs cas frustes.

Traitement par le méthyl-propyl-thiophène

Etant donné les grosses modifications du métabolisme du soufre dans l'insuffisance surrénale, et les bons résultats observés dans le traitement à la cystéine, nous avons été conduits à chercher si d'autres produits soufrés, particulièrement assimilables, n'étaient pas également capables d'améliorer les surrénales et, en particulier, de redresser, chez ces malades, la chute profonde du taux de leur glutathion sanguin.

Dans ce domaine du soufre en thérapeutique, ce sont les travaux de M. le Professeur Loeper et du Dr Louis Bory qui ont attiré notre attention sur le thiophène.

C'est Louis Bory qui, en 1906, eut l'idée de dissoudre le soufre pour l'introduire dans l'organisme par la voie sous-cutanée (Louis Bory : Trente ans d'étude sur la chimiothérapie soufrée).

Dès le début de ses recherches Bory fut gêné par l'insolubilité du soufre ; il utilisa d'abord une dissolution faite dans la glycérine bouillant à l'abri de l'air, puis précipitant dans l'eau sous forme colloïdale. Puis, en 1917, il obtint pour la première fois

une solution de soufre dans l'huile, sans combinaison oléo-sulfurée.

Mais c'est seulement en 1931 qu'il commença à faire des essais thérapeutiques avec le thiophène dont la formule simple l'avait intéressé :



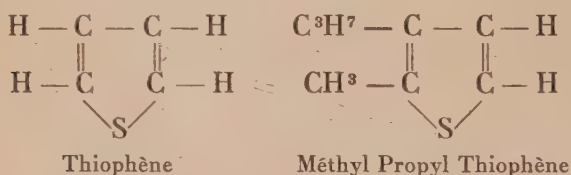
Il l'injecta en solution huileuse sous la peau et remarqua que ce produit était remarquablement toléré et atoxique. Il l'employa avec succès dans le traitement du psoriasis en particulier, mais il nota, dès le début de ses essais, une action eutrophique très nette du produit. Il signale une augmentation de l'appétit, un bien-être général, une augmentation du poids ou parfois une régularisation de celui-ci chez l'obèse.

Le Professeur Loeper avait, parallèlement, essayé le thiophène *per os* sous forme d'huile thiophénée à 10 % en capsules, et également constaté sa parfaite innocuité.

Le gros intérêt du thiophène réside dans sa parenté avec les soufres organiques : cystine, cystéine, glutathion. Comme eux, en effet, c'est un soufre non oxydé. Les travaux les plus récents sont d'accord pour reconnaître l'activité presque exclusive du soufre non oxydé sous la forme sulfinique. Le soufre oxydé est trop fortement lié dans la molécule chimique pour pouvoir participer intimement aux combinaisons organiques humorales et tissulaires.

Le seul inconvénient du Thiophène réside dans son insolubilité dans l'eau. Aussi (Communication à la Société de Thérapeutique du 8 décembre 1937), Louis Bory et Maurice Mesanguy essayèrent une forme de Thiophène hydro-soluble partant du principe que la solubilité dans l'eau est la première condition de l'aptitude d'un composé chimique à être fixé par les tissus et les humeurs de l'organisme.

C'est, guidé par cette idée directrice qu'aux solutions huileuses du Thiophène, nous avons préféré une solution aqueuse de Méthyl-Propyl-Thiophène-Sulfonate de Soude :



Ce Thiophène est un corps qui existe naturellement, en particulier dans les schistes riches en dépôts organiques (fossiles ou planctons) (Com. à l'Ac. des Sciences, t. 20, 7, 1939, p. 590, Deflandre). Il est possible d'extraire de ces gisements des huiles contenant le soufre sous la forme thiophénique. Par distillations et préparations successives, on obtient le Méthyl-Propyl-Thiophène qui, par sulfonation, devient un corps soluble dans l'eau.

Ce corps présente tous les avantages du thiophène. Comme lui il est un soufre organique et non oxydé. Expérimentalement, il est parfaitement assimilable, atoxique, sans choc.

De plus, MM. Loeper et L. Bory sont d'avis que :
« l'activité d'une thérapeutique soufrée se traduit
« principalement par l'augmentation du taux du
« glutathion. »

Dans une communication du 8 juin 1938 à la Société de Thérapeutique (Professeur Loeper et Roger Lesobre), ces derniers rapportaient plusieurs observations de malades traités par le thiophène et publièrent les dosages du glutathion sanguin pratiqués avant et après un traitement de 20 injections de 0 gr. 10 du produit. Ils notèrent une élévation du glutathion oxydé et du glutathion réduit.

Dans une observation, ils notèrent les chiffres suivants :

	Avant	Après
Glutathion total.....	30,78	45,73
Glutathion oxydé.....	23,42	32,12
Glutathion SH.....	7,36	11,51

qui correspondent à une nette augmentation.

Des communications plus récentes ont montré que, dans des expériences sur l'animal, le Méthyl-Propyl-Thiophène administré *per os*, ou par voie parentérale, augmente de 30 à 50 % le taux de la glutathionémie (Comm. à la Soc. de Thérapeutique, 10 mai 1939, Dr P. Logeais).

C'est pourquoi nous avons pensé à utiliser ses propriétés dans l'insuffisance surrénale où la chute de la glutathionémie est si sensible et les quelques observations qui vont suivre montrent toutes que son administration a provoqué très rapidement une

hausse du glutathion sanguin ainsi que l'amélioration clinique des malades.

Nous avons utilisé une solution de Méthyl-Propyl-Thiophène-Sulfonate de Soude à 13,5 %.

OBSERVATION N° 1.

Mme S..., âgée de 33 ans, venant d'un sanatorium où, elle était en traitement depuis deux mois, pour péritonite bacillaire, entre dans le Service en janvier 1939, pour des douleurs de la région épigastrique, des vomissements et une asthénie très marquée sur laquelle la malade insiste particulièrement.

Il y a douze ans, la malade a eu un accouchement difficile avec déchirure du périnée ; c'est à cette date qu'elle fait remonter l'origine de l'ensemble de ses troubles. En effet, dès cette époque sont apparus de l'amaigrissement, de l'anémie, des pertes nombreuses.

L'année suivante, la malade est opérée d'une rétroversion et d'une appendicite. En 1932, elle fait une grippe qui traîne en longueur avec une expectoration abondante, mais dans laquelle la recherche du bacille de Koch est négative ; puis apparurent des vomissements incoercibles avec nausées ; après consultation dans un Service de chirurgie, fut pratiquée une intervention pour compression du duodénum ; à l'occasion de l'intervention, on constata un épanchement péritonéal. Pendant trois ans, la malade fut améliorée, reprit du poids, puis, peu à peu réapparurent la fatigue, l'inappétence, l'amaigrissement.

En 1938, nouveau séjour de quarante-cinq jours à l'hôpital où l'on traita par les rayons une péritonite bacillaire.

De nouveau, nette amélioration que la malade voulut consolider par un séjour dans un sanatorium. C'est de là qu'elle revint pour entrer dans le Service.

A l'examen, l'abdomen est légèrement météorisé, mais souple, sensible à la palpation. La malade est constipée. Le foie est normal. On note, sur le ventre, des taches lenticulaires sombres.

Les bruits du cœur sont légèrement assourdis. La tension artérielle est basse : 8/6. Les réflexes tendineux et pupillaires sont normaux. Il existe une scoliose dorso-lombaire.

L'existence d'une insuffisance surrénale est suspectée d'après l'importance des taches pigmentaires abdominales, malgré le traitement aux ultra-violets. Elle est confirmée par la présence de l'asthénie, des troubles gastro-intestinaux.

Le 18 janvier 1939, la malade pèse 41 kgr. 100.

L'examen du sang montre 4.111.000 globules rouges. 13.200 globules blancs.

Formule leucocytaire :

Neutrophiles	48
Basophiles	2
Eosinophiles.....	36
Lymphocytes.....	4
Monocytes	10

B. W. négatif.

La glycémie à 0,76 : le cholestérol à 1,15 ; énorme baisse du glutathion sanguin à 0,062.

Le 19 janvier 1939 est institué un traitement au méthyl propyl thiophène : XXV gouttes avant chaque repas pendant 20 jours. Le 7 février 1939 on pratique un nouvel examen du sang :

Le cholestérol à 1,58; glycémie 0,92; le glutathion à 0,125.

Elle revient à la consultation, le 6 mars 1939, un nouvel examen du sang montre :

4.250.000 globules rouges ; 9.600 globules blancs.

Neutrophyles.....	58
Basophiles.....	1
Eosinophiles.....	14
Lymphocytes.....	7
Monocytes.....	20

Le 10 mars 1939, un nouveau dosage donne les chiffres suivants :

Glycémie.....	0,90
Cholestérol.....	1,58
Glutathion.....	0,140

La tension artérielle est remontée à 12/8.

La malade pèse 42 kgr., elle est très améliorée.

Les douleurs et les troubles gastriques ont disparu.

L'appétit est excellent (La malade a engraisé d'un kgr.).

OBSERVATION N° 2.

M. B..., âgé de 33 ans, entre dans le Service, le 30 janvier 1939, pour diarrhée et amaigrissement ayant débuté un mois auparavant. Perte de l'appétit et sensation d'extrême fatigue. Le malade est en préventorium depuis le 17 novembre 1938. Il a fait une pleurite droite il y a 4 ans avec petite hémoptysie et à cette occasion a fait un séjour de trois mois en sanatorium. Il reprit son travail, mais deux mois après, fit un épisode congestif à la suite duquel il est hospitalisé et traité par les sels d'or.

Père et mère bronchiteux chroniques, un frère mort tuberculeux.

A l'examen, le malade est pâle, amaigri, très asthénique ayant 6 selles diarrhéiques par jour.

L'abdomen est légèrement pigmenté, indolore ; le foie est normal. On note de la tachycardie ; une tension artérielle à 14/9.

L'examen pulmonaire révèle une légère submatité à droite, avec rares frottements fins et respiration rude. Toux et expectoration rares. Réflexes normaux. Urines normales. Fatigabilité très accentuée. Impuissance totale.

Le nombre des selles diminue sous l'influence d'un traitement symptomatique, mais l'anémie et l'asthénie persistent.

Le 12 février 1939, la tension artérielle s'est abaissée à 11/8. En résumé, il s'agit d'un malade à antécédents nettement bacillaires, présentant un syndrome fruste d'insuffisance surrénale car l'asthénie est trop accentuée pour être explicable par la bacillose, il y a des traces pigmentaires et une chute de la T. A. observée dans le Service même.

Le 14 février 1938, un examen du sang donne :

4.000.000 de globules rouges ; 16.800 globules blancs.

Hémoglobine 90%.

Neutrophiles	66
Basophiles	1
Eosinophiles	4
Lymphocytes.....	7
Monocytes	22
Glycémie.....	0,90
Cholestérol.....	1,25
Glutathion.....	0,056
Chlore plasmatique.....	3,67
Chlore globulaire.....	1,98
B.-W. négatif.	

Le malade est alors traité par le Méthyl Propyl Thiophène : XXX gouttes avant chaque repas pendant 20 jours.

Le 11 mars 1939, nouvel examen du sang :

3.700.000 globules rouges ; 8.400 globules blancs.

Neutrophiles.....	78
Eosinophiles.....	4
Lymphocytes.....	6
Monocytes.....	12
Glycémie.....	0,83
Cholestérol.....	1,03
Glutathion.....	0,190
Tension artérielle 11/7.	

Le malade est amélioré, l'asthénie est notablement diminuée. L'appétit revenu.

Le malade ayant un état général assez atteint en dehors de l'insuffisance surrénale, le résultat est vraiment excellent. Le malade quitte l'hôpital.

OBSERVATION N° 3.

M. A..., âgé de 40 ans, entre à l'hôpital le 12 novembre 1938, sur les conseils de son médecin et pour se faire opérer. En effet, il souffre de l'estomac depuis une quinzaine d'années. Douleurs débutant 2 ou 3 heures après les repas se terminant par des vomissements qui soulagent le malade. Crises typiques d'ulcère pendant des mois avec intervalles de calme absolu.

L'examen radiologique révèle l'existence d'une image diverticulaire du bulbe, image d'ulcère probable, mais le malade rentre en médecine à cause d'une légère ascite, d'une hépato et d'une splénomégalie probables et d'une très grosse asthénie.

Dans les antécédents, on note à l'âge de 4 ans, une péritonite bacillaire ; en 1918, alors qu'il était soldat, hospitalisé à Necker, on fit le diagnostic de bronchite et d'insuffisance surrénale avec météorisme abdominal. A partir de 1922, le malade commence à souffrir de l'estomac, il constate dès le début, une augmentation de volume de l'abdomen. Pas d'antécédents éthyliques.

A l'examen, on note un teint basané, pas de pigmentation sur le ventre. Le foie est gros, mais difficile à palper. L'ascite est difficilement décelable même en position genu pectorale ; par de circulation collatérale ; pas d'hémorroïdes. La rate est percutable sur la ligne axillaire moyenne sur trois travers de doigt, elle n'est pas palpable.

Poumons et cœur normaux. La tension est à 15/8. Réflexes normaux, urines normales. On remarque des taches buccales et gingivales. Fatigabilité assez grande à l'ergographe.

B.-W. négatif. Kahn négatif.

Un examen de sang montre l'urée sanguine à 0,40. Glycémie 0,67. Cholestérol 1,45. Créatinine dans l'urine 0,50 pour 900.

Glutathion 0,074.

Il s'agit d'un malade à antécédents bacillaires ayant une insuffisance surrénale très bien supportée, n'était-ce l'asthénie importante dont il ne se plaint, du reste, que depuis quelques mois. En outre, le malade est sans doute porteur d'un ulcère à l'estomac.

Le 4 février 1939, on commence le traitement par le Méthyl Propyl Thiophène. A ce moment, le malade pèse : 41 kgr. 300, son asthénie s'est encore accentuée depuis son entrée à l'hôpital.

XXX gouttes avant chaque repas pendant un mois.

A la fin de ce traitement, un examen de sang montre :
Hémoglobine 95 % ; 4.500.000 globules rouges ; 3.600 globules blancs.

Neutrophiles	64
Eosinophiles	3
Lymphocytes	3
Monocytes	30
Basophiles	0
Cholestérol	0,85
Glycémie	0,93
Glutathion	0,443

Le malade pèse 42 kgr. 150. L'asthénie est diminuée. Il quitte l'hôpital et continue le traitement chez lui.

Il revient à la consultation le 26 mars 1939. La tension artérielle à 18/10. Le malade a un bon état général. Il a repris son travail, mais il y a persistance de crises douloureuses gastriques.

Commentaires.

Voici donc trois cas d'insuffisance surrénale, plus ou moins marquée, dans lesquels nous avons obtenu de bons résultats par le traitement thiophénique soluble dans l'eau (Méthyl Propyl Thiophène Sulfonate de Soude).

Dans les trois cas le glutathion était considérablement abaissé.

Dans les trois cas il a été relevé en très peu de temps, de 0,62 à 0,125 ; de 0,056 à 0,190 et même, dans le troisième cas, il a été ramené à la normale, passant de 0,074 à 0,443.

Parallèlement à la hausse de la glutathionémie, la glycémie remontait de 0,67 à 0,93 dans notre premier cas, tandis que, sensiblement normale, dès le début dans les deux autres, elle se maintenait aux environs de 0,90.

Il est regrettable que des dosages de l'urée sanguine n'aient pas été effectués avant et après le traitement, mais l'amélioration clinique constatée chez des malades souffrant depuis longtemps, ayant tous des antécédents bacillaires et un état général défectueux, nous semble une preuve de l'activité du traitement thiophénique soluble dans l'eau, dans l'insuffisance surrénale.

Nos résultats paraissent d'autant plus intéressants qu'ils ont été obtenus avec des traitements de courte durée et de faibles doses du produit, et qu'ils semblent s'être maintenus par la suite puisque les malades ne sont pas revenus à la consultation, comme il leur avait été recommandé en cas de retour de leurs troubles.

Conclusions.

Nous avons tenté, dans ces quelques pages, d'insister sur le rôle essentiel que joue la glande surrénale dans le métabolisme du soufre et, en particulier, du glutathion.

Nous avons vu comment cette fonction est gravement troublée dans l'insuffisance surrénale, la thiémie triplant ou même quadruplant son taux normal alors que celui du glutathion sanguin est abaissé dans des proportions sensiblement inverses.

Nous avons alors suggéré qu'en relevant la glutathionémie chez les Addisoniens, il serait peut-être possible d'améliorer ces malades ; nous nous sommes adressé dans ce but à la thérapeutique soufrée, encouragés dans cette voie par les intéressants résultats obtenus par le Dr Rivoire avec la cystéine, résultats retrouvés depuis par d'autres auteurs.

Les travaux de M. le Professeur Loeper et du Dr Louis Bory nous ont alors orienté vers le soufre thiophénique et en particulier vers un dérivé de ce corps soluble dans l'eau : le Méthyl Propyl Thiophène Sulfonate de Soude. C'est ce dernier que nous avons administré *per os* dans les trois observations citées plus haut.

Dans ces trois cas, chez des malades ayant une glutathionémie très basse, nous avons observé très vite une hausse importante de celle-ci, une tendance des autres constantes humorales à revenir à la normale, ainsi qu'une amélioration clinique nette.

Nous insistons encore une fois sur le fait que ces résultats ont été acquis avec un traitement de durée relativement courte et d'administration facile.

Dans les trois cas, jamais cette thérapeutique n'a rencontré la moindre intolérance, et pourtant nos malades avaient un mauvais état général et l'un d'eux avait même un ulcère de l'estomac probable.

Ceci démontre d'autant mieux l'innocuité du Méthyl Propyl Thiophène, étant connu le peu de résistance des Addisoniens à la moindre intoxication et même à une thérapeutique un peu trop énergique.

Nous n'avons, ici, essayé que le Méthyl Propyl Thiophène *per os*. Il serait également intéressant d'étudier l'action de ce corps par voie sous-cutanée et même intra-veineuse.

Par ailleurs, débordant le cadre de l'insuffisance surrénale, il semble bien que le soufre thiophénique, puissant générateur de glutathion doive s'adresser à toutes les carences de l'organisme en soufre oxydo-réducteur.

Ainsi le soufre et ses dérivés étendant sans cesse le domaine de leur activité répondent aux espoirs que plaçaient en lui M. le Professeur Loeper et le Dr Louis Bory dans l'excellent ouvrage qu'ils lui ont

consacré (1) et auquel nous avons fait les plus larges emprunts pour notre documentation.

Loin de nous l'idée de discuter les autres thérapeutiques de l'insuffisance surrénale qui ont, depuis longtemps, fait leurs preuves, nous avons simplement voulu proposer à l'expérimentateur un nouveau moyen d'action dont l'étude plus approfondie donnera, nous l'espérons, les résultats les meilleurs.

(1) Le soufre en biologie et en thérapeutique.

Vu : Le Président de la thèse,
L. LOEPER.

Vu : Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

LOEPER, OLLIVIER et TONNET. — Le taux du soufre total et du soufre neutre dans le sérum des mélanodermiques (C. R. Soc. de Biol., 13 juin 1925, p. 95).

LOEPER, LESURE et TONNET. — Soufre et pigment surrénal (C. R. Soc. de Biol., 20 mars 1926, p. 740).

DECOURT (J.). — Augmentation du soufre sanguin après la surrénalectomie (en collabor. avec MM. Loeper et Tonnet, Soc. de Biol., 6 fév. 1926).

— La fonction soufrée de la surrénale (en collabor. avec MM. Loeper et Garcin (*Presse méd.*, n° 77, 25 sept. 1926, p. 1209).

— La mélanodermie surrénale et les variations du soufre sanguin (en collabor. avec MM. Loeper et Ollivier, *Bull. de la Soc. des Hôp.*, 19 fév. 1926, p. 283).

LOEPER, DECOURT et GARCIN. — La fonction soufrée de la surrénale (*Presse méd.*, 25 sep. 1926, p. 1209).

LOEPER (R.), GARCIN et LESURE. — L'accroissement de la charge soufrée de la surrénale par injection de soufre de sang et d'albumine (C. R. Soc. de Biol., 30 avril 1927, p. 1107).

— L'accroissement de la charge soufrée de la surrénale par injection de soufre (C. R. Soc. de Biol., 96, 1107, 6 may 1927).

HOUSSAY (B. A.) et MAZZOCCO (P.). — El glutathione y las propiedades reductoras de lotajados de las ratas

- suprarrenoprivas (*Rev. Soc. arg. de Biol.*, 3, 111, 125, 1927).
- BINET et GIROUD. — Glandes surrénales et glutathion (*C. R. Soc. de Biol.*, 17 fév. 1928, p. 433).
- LOEPER, DECOURT et LESURE. — L'accumulation du soufre dans la peau après surrénalectomie (*C. R. Soc. de Biol.*, 21 avril 1928, p. 1098).
- BINET. — Rôle des surrénales dans le métabolisme du soufre (*Presse méd.*, 29 sept. 1928, p. 1239).
- Capsules surrénales et métabolisme du soufre (*Presse méd.*, 29 sept. 1928).
- AUDO-GIANOTTI (G. B.). — Sui rapporti della ticemia con la funzio ne delle capsule surrenali a del sistema vegetativo (*Arch. per le Sc. Méd.*, 53, 369-389 juil. 1929).
- BINET (L.) BLANCHETIÈRE (A.) et ARNAUDET (A.). — Synthèse du glutathion dans la glande surrénale (*C. R. Soc. de Biol.*, 104, 56-57, 3 mai 1930).
- Le glutathion du tissu surrénal au cours de la gravidité (*C. R. Soc de Biol.*, 104, 163-164, 16 may 1930).
- Capsules surrénales et glutathion (*Journal de Physiol. et de Path. gén.*, 28, 816-821, déc. 1930).
- BINET et ARNAUDET (A.). — Glande surrénale et glutathion (*Médecine*, 12, 682-685, sept. 1931).
- CAMPANACCI. — Antagonisme entre le soufre et l'adrénaline (*Wien. Klin. Wochens. Frankgasse*, 8 Vienne, n° 3, p. 79, janv. 1931).
- CAHANE (M.). — Sulphur of blood in pellagra in relation to suprarenal function (*Rev. stunt. méd.*, 20, 1179-1182, sept. 1931).
- WINTER (K. A.) et REISS (M.). — Rôle of cortival hormone in sulphur métabolism (*Endokrinologie*, 10, 404-409, 1932).
- PARHON (C. I.) et CAHANE (M.). — Sur la teneur en soufre

- et sur l'hydratation des surrénales chez les rats soumis au traitement thyroïdien ou thyroxinique (C. R. Soc. de Biol., 110, 641-642, 27 june 1932).
- BINET (L.). — Glande surrénale et composés sulfhydrysés (glutathion) (*Ann. de Physiol.*, 9, 803-805, 1933).
- BAUGALUPI (M.). — Ricerche sperimentali sul comportamento del tasso glutatione ridosse ematico a tissurale con irradiazione roöntgen de la regione surrenale (nota preventiva) (*Ateneo parmense*, 5, 247-258, may-june 1933).
- BINET (L.) et WELLER (C.). — Sur la physiologie des capsules surrénales (glutathion) (*Paris méd.*, 2, 31-32, 1^{er} july 1933).
- CAMPANACCI (C.) et CECCHINATI (L.). — Influenza della secrezione surrenale sul contenute in composi sulfidrilici degli organi e del sangue (*Gior. di clin. med.*, 14, 703-723, 30 july 1933).
- MARTINI (V.). — Glutathione e surrenali (*Arch. di fisiol.*, 33, 175-218, 1934).
- FRECHINOS (G.). — De l'étude de la glycémie dans l'insuffisance surrénale expérimentale du chien (*Arch. de la Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, fasc. XI, sept. 1934).
- MIALHE. — Etude de certains composés azotés du sang au cours de l'insuffisance expérimentale (Thèse Montpellier, 1934-1935).
- MONIER (P.). — L'imperméabilité globulaire aux composés azotés dans l'insuffisance surrénale expérimentale (Séance du 13 mars 1936, *Arch. de la Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier et du Languedoc Médit.*, 17 an., fasc. V, mai 1936).
- KOTLYAROV (I. I.). — C/N. coefficient in urine and blood of animals after removal of suprarenals (*Fiziol. Zhur.*, 21, 469-479, 1936).
- SANDBERG (M.) et PERLA (D.). — Nitrogen and sulfur méta-

bolism in suprarenalectomized rats (*J. Biol. Chem.*, 113, 35-41, feb. 1936).

LOEPER (M.) et GARCIN (R.). — Soufre et surrénales (*Nutrition*, 7, 225-238, 1937).

DIAZ (Annes). — Syndrome humoral da insufficiencia suprarrenal (*Hospital*, octubro de 1937).

PARRA (Bernabeo). — Variations dans le sang du calcium, du potassium et du glucose dans la congélation et dans l'hyposurrénalisme expérimentaux (*Annali Italiani di chirurgia Naples*, V, 16, n° 69, août-sept. 1937).

DORÉ (G. R.). — Hypoglycémie spontanée chronique avec glycosurie rénale et insuffisance surrénale vérifiée par le test hémolytique de Biot et Richard sans atteinte hypophysaire, en ayant imposé pour la cachexie palustre ou une atteinte bacillaire (*Rev. franç. d'Endocrinologie*, 16, 133-135, April 1938).

NITSCHKE (A.), BRATSCHELL (B.). — Blutveränderungen beider toxischen Diphtherie und ihre Beziehung zum Nebennieren. Ausfall (*Klin. schnschr.*, 17, 374-376, 12 March 1938).

THADDEA et ALLERS. — Epaississement du sang dans l'insuffisance surrénale clinique et expérimentale (*Klinische Wochenschrift*, 27 mars 1937, p. 448).

STAHL (J.), KUHLMANN (D.) et URBAN (M.). — Le trouble de la sécrétion uréique au cours de l'insuffisance surrénalienne (Soc. Biol. de Strasbourg, séance du 11 mars 1938, in C. R. Soc. de biol. et ses filiales, n° 13, t. 127, 1938).

— A propos du mécanisme de l'insuffisance rénale au cours de l'insuffisance surrénalienne expérimentale (Soc. de Biol. de Strasbourg, séance du 11 mars 1938, in C. R. S. de Biol. et ses filiales, t. 127, n° 13, 1938).

LOEPER et BORY. — Le soufre en Biologie et en Thérapeutique.

BORY. — Trente ans d'étude sur la chimiothérapie soufrée.

RIVOIRE. — Acquisitions nouvelles de l'endocrinologie.

— La science des hormones.

Bulletin et Mémoire de la Section d'endocrinologie de la Société roumaine de Neuro-psych., Psychol. et Endocrino,
2^e année, nos 8, 9, 10.

BAILLIF (L.), PREDA (Hélène), FRANCKE (O.), IORNOSTEIN.
— Sur le chimisme du sang chez les animaux surrénalectomisés.

BORY-MESANGUY. — Communication à la Soc. Thérapeutique, 8 déc. 1937.

LOEPER et LESOBRE. — Comm. à la Société Thérapeutique,
8 juin 1938.

DEFLANDRE. — Acad. des Sciences, 20 juill. 1939.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Historique	1
L'insuffisance surrénale	4
Syndrome clinique	4
Anatomie pathologique	7
Formes cliniques	8
Syndrome hématologique et humoral	9
Soufre et glande surrénale	13
Le glutathion	16
Traitement de l'insuffisance surrénale	20
Traitement opothérapique	20
Régime hypersalé	22
Régime sans potassium	22
Cystéine	23
Traitement par le méthyl-propyl-thiophène sulfonate de soude	24
Le thiophène	25
Quelques observations	28
Commentaires	34
Conclusions	36